

Cosmetic compositions comprising saccharic acid ureides**Patent number:** EP0876812**Publication date:** 1998-11-11**Inventor:** WEKEL HANS-ULRICH DR (DE); VON DEM
BUSSCHE-HUENNEFELD LIN (DE); STREICHER
HARALD DR (DE); WESTENFELDER HORST (DE)**Applicant:** BASF AG (DE)**Classification:****- international:** A61K7/48**- european:** A61K7/48C6K3; A61K7/48C16; A61K8/60; A61Q17/04;
A61Q19/00; C07H13/12**Application number:** EP19980107385 19980423**Priority number(s):** DE19971019006 19970506**Also published as:**

EP0876812 (A3)

DE19719006 (A1)

Cited documents:

EP0107846

DE19536733

GB1589224

DE2703185

DE1199753

more >>

Abstract of EP0876812

Use of sugar acid ureides of formula (R1)(R2)NC(=O)N(R3)(R4) (I) in cosmetic compositions is new. R1 = a sugar acid residue (optionally hydroxy protected); R2 = 1-20C acyl or alkyl, 2-10C alkenyl; or 3-10C cycloalkenyl or cycloalkyl or aryl (each optionally substituted); R3, R4 = H, 1-20C acyl or alkyl, 2-10C alkenyl; or 3-10C cycloalkenyl or cycloalkyl or aryl (each optionally substituted); or a sugar acid residue. Also claimed are (I) in which the sugar acid is ribonic, arabonic, gluconic, galactonic, glucuronic, galacturonic, gulonic or keto-gulonic acid (all optionally hydroxy protected).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(11) EP 0 876 812 A2

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
11.11.1998 Patentblatt 1998/46

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 7/48**

(21) Anmeldenummer: 98107385.1

(22) Anmeldetag: 23.04.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 06.05.1997 DE 19719006

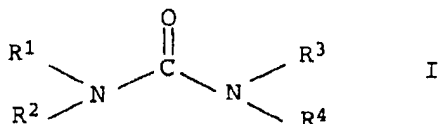
(71) Anmelder:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

- **Wekel, Hans-Ulrich, Dr.**
67158 Ellerstadt (DE)
- **von dem Bussche-Hünnefeld, Linda, Dr.**
68623 Lampertheim (DE)
- **Strelcher, Harald, Dr.**
67069 Ludwigshafen (DE)
- **Westenfelder, Horst**
67435 Neustadt (DE)

(54) Zuckersäureureide enthaltende kosmetische Zubereitungen

(57) Verwendung von Zuckersäureureiden der allgemeinen Formel I,



in der die Variablen folgende Bedeutung haben:

R^1 ein Zuckersäurerest

R² Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können.

R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder einen Zuckersäurerest.

als Wirkstoff in der Kosmetik sowie Zuckersäureureide enthaltende kosmetische Zubereitungen und Verfahren zu deren Herstellung.

EP 0 876 812 A2

Beschreibung

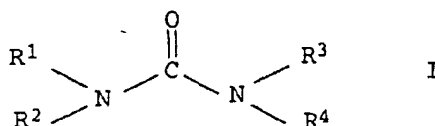
Die Erfindung betrifft Zuckersäureureide, deren Verwendung als Wirkstoffe in der Kosmetik sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

5 Zu den wichtigsten Aufgaben der Haut gehört es, den Körper vor dem Eindringen und vor dem Verlust von Stoffen zu schützen. Eine intakte Haut ist leicht feucht, glatt und geschmeidig. Die Vermeidung einer sofortigen Abdunstung des Schweißes sind die wichtigsten Faktoren des Schutzes der Haut vor Austrocknung. Wie in SÖFW-Journal, 122. Jahrgang, 14, S. 998-999 (1996) beschrieben, zählen zu den Schutzfaktoren vor allem hygroskopische Substanzen in der Hornzelle, wie Zucker, Harnstoff und das Oberflächenfett.

10 Aus "Kosmetik" [Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage (1995), Herausgeber: W. Umbach] ist zu entnehmen, daß kosmetische Hautpflegemittel häufig wasserbindende Substanzen als Feuchthaltemittel (Moisturizer) enthalten. Hierzu zählen Polyole wie Glycerin und Sorbit, ethoxylierte Polyole und hydrolysierte Proteine. Weitere Anwendung finden Komponenten des natürlichen Feuchthaltefaktors der Haut (Natural Moisturizing Factor), wie die oben genannte Substanzen beispielsweise Harnstoff oder bestimmte Aminosäuren.

15 Aufgabe der Erfindung war es, Harnstoffderivate für kosmetische Zwecke vorzuschlagen, mit denen der Feuchtigkeitshaushalt der Haut positiv beeinflusst werden kann.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch Verwendung von Zuckersäureureiden der allgemeinen Formel I,



in der die Variablen folgende Bedeutung haben:

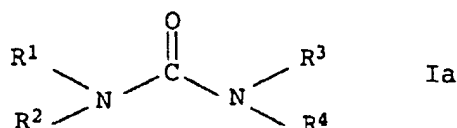
- 30 R^1 Zuckersäurerest
- R^2 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkenyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkylreste}$ oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können,
- 35 R^3, R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Acyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkenyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkylreste}$ oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder einen Zuckersäurerest,

für kosmetische Zubereitungen.

- 40 Bei den als Kosmetikwirkstoff zu verwendenden, erfindungsgemäßen Zuckersäureureiden handelt es sich um Verbindungen von Harnstoff bzw. Harnstoffderivaten mit $\text{C}_4\text{-}$ bis $\text{C}_6\text{-}$ Zuckersäuren sowie deren Keto-Derivaten. Eine Zusammenfassung der zu verwendenden Zuckersäuren findet sich in "The Monosaccharides" (J. Stanek, Academic Press, 1963, S. 664 bis 666, S. 695 bis 727). Bevorzugt verwendete Zuckersäuren sind $\text{C}_5\text{-}$ und $\text{C}_6\text{-}$ Aldonsäuren sowie $\text{C}_5\text{-}$ und $\text{C}_6\text{-}$ Ketoaldonsäuren, insbesondere Zuckersäuren aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Keto-gulonsäure.

- 45 Die Hydroxylfunktionen der erfindungsgemäß verwendeten Zuckersäuren können in ungeschützter oder geschützter Form vorliegen, wobei im letzteren Fall prinzipiell alle aus der Zuckerchemie bekannten Schutzgruppen wie beispielsweise Acetyl, Benzoyl, Pivaloyl, Benzyl, 4-Methoxybenzoyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Trimethylsilyl, Benzyliden, 4-Methoxybenzyliden, Isopropyliden geeignet sind. Weitere einsetzbare Schutzgruppen sind von T.W. Greene und P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Inc., 1991), Seite 10ff beschrieben.

50 Die Erfindung betrifft auch die neuen Verbindungen der Formel Ia,



in der R¹ für einen Zuckersäurerest aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Keto-gulonsäure steht, R² Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl bedeutet, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können und R³ sowie R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder für einen Zuckersäurerest aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Keto-gulonsäure stehen.

Bereits bekannte Zuckersäureureide, wie 2-Ureido-D-ribo-hexulofuranosonamid, beschrieben in Biosci. Biotech. Biochem., 60(7), 1198-1200, 1996 sowie 2-Keto-D-gluconsäureureid (Tetrahedron, 52(4), 1177-1194, 1996) und die in WO 94/13685 beschriebenen Ureide der Psicofuranose bzw. Psicopyranose dienen als Vorstufen für die Synthese von Hydantocidin, einem potentiell wirksamen Herbizid. Die Verwendung dieser Zuckersäureureide in der Kosmetik ist bis dato nicht bekannt.

Bei den erfindungsgemäßen Zuckersäureureiden der Formel I und Ia sind als Acylreste für R² bis R⁴ verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls mehrfach ungesättigte C₁-C₂₀-Acylketten, insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, iso-Butyryl, n-Valeryl, Palmitoyl sowie die entsprechenden Acylreste der Sorbin-, Öl-, Linol- oder Linolensäure zu verstehen.

Als Alkylreste R² bis R⁴ seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₂₀-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl genannt.

Als Alkenylreste R² bis R⁴ seien verzweigte oder unverzweigte C₂-C₁₀-Alkenylketten, bevorzugt Vinyl, Propenyl, Isopropenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 1-Octenyl oder 2-Octenyl genannt.

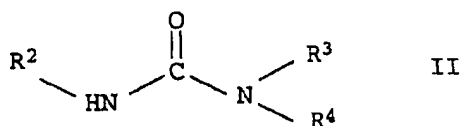
Als Cycloalkylreste seien für R² bis R⁴ bevorzugt verzweigte oder unverzweigte C₃-C₁₀-Cycloalkylketten wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt.

Als Cycloalkenylreste seien für R² bis R⁴ bevorzugt verzweigte oder unverzweigte, C₃-C₁₀-Cycloalkenylketten mit einer oder mehreren Doppelbindungen wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, 1,3-Cyclohexadienyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptatrienyl, Cyclooctenyl, 1,5-Cyclooctadienyl, Cyclooctatetraenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecyl genannt.

Die Cycloalkenyl- und Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren, z.B. 1 bis 3 Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder 1 bis 3 Heteroatome wie Schwefel, Stickstoff, dessen freie Valenzen durch Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl abgesättigt sein können oder Sauerstoff im Ring enthalten.

Unter Aryl sind aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem zu verstehen, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können. Bevorzugt sind ggf. substituiertes Phenyl, Methoxyphenyl und Naphthyl.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Zuckersäureureiden der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine aktivierte Zuckersäure mit Harnstoff oder einem Harnstoffderivat der Formel II,



in der R^2 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Acyl-, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl-, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkylreste oder Aryl bedeutet, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, und R^3 sowie R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Acyl-, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl-, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkenyl-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder für einen Zuckersäurerest aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Ketogulonsäure stehen, umgesetzt.

Die Herstellung der bereits bekannten Zuckersäureureide erfolgt durch aufwendige, mehrstufige Synthesen. So wird in Tetrahedron 52(4), 1177-1194, 1996 das Ureid der Psicofuranose, ausgehend von der korrespondierenden Säure, durch eine mehrstufige Synthese wie folgt hergestellt:

1. Umsetzung der Säure zum Amid,
2. in situ Synthese des N-Acylisocyanats durch Reaktion mit Oxalylchlorid,
3. Umsetzung mit Ammoniak zum Ureid.

Umso überraschender war es daher, daß sich die Zuckersäuren, beispielsweise 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure nach Aktivierung z.B. zum Säurechlorid mit Harnstoff erfindungsgemäß zum entsprechenden Ureid umsetzen lassen.

Unter einer aktivierten Carbonsäure versteht man Derivate, bei denen die Reaktivität der Carboxylfunktion erhöht ist. Typische Vertreter aktivierter Carbonsäuren sind unter anderen Säurechloride, -anhydride, -imidazole sowie Carbonsäureazide. Daneben lassen sich Carbonsäuren auch in Gegenwart von Carbodiimiden aktivieren. Beispiele aktivierter Carbonsäuren sowie deren Reaktionen sind in J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, 4. Auflage, 1992, S. 392-396 und S. 417-421 zusammengefaßt.

Die Aktivierung der Zuckersäure verläuft bevorzugt über die Stufe des Zuckersäurechlorids. Dabei werden die Zuckersäure und das Chlorierungsmittel in Molverhältnissen von 1 : 0,4 bis 1 : 10, bevorzugt 1:1 bis 1:3 umgesetzt. Als Chlorierungsmittel können beispielsweise PCl_5 , PCl_3 , POCl_3 , Oxalylchlorid oder insbesondere SOCl_2 verwendet werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen in für Chlorierungsreaktionen geeigneten Lösungsmitteln, insbesondere in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid, Dioxan, Pyridin [siehe dazu H. Bosshard, Helv. Chim. Acta 42 (1959) 1653-1658], aber auch in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie z.B. Dichlormethan in einem weiten Temperaturintervall von -50°C bis $+150^\circ\text{C}$, insbesondere von -30°C bis $+40^\circ\text{C}$ durchgeführt. Besonders bevorzugt ist der Temperaturbereich von -20°C bis $+30^\circ\text{C}$. Es ist auch möglich, die Chlorierung mit Thionylchlorid ohne Zugabe eines weiteren Lösungsmittels durchzuführen. In diesem Fall erfolgt die Reaktion in einem Temperaturintervall von -20°C bis 100°C , bevorzugt bei der Siedetemperatur von SOCl_2 .

Die Reaktionszeit hängt unmittelbar von der Reaktionstemperatur ab. Im allgemeinen ist die Reaktion nach 2 bis 48 Std., bevorzugt nach 12 bis 24 Std. beendet.

Das entstandene Zuckersäurechlorid kann entweder isoliert oder aber in einer bevorzugten Ausführungsvariante direkt mit Harnstoff oder Harnstoffderivaten der Formel II weiter umgesetzt werden.

Die Umsetzung des Zuckersäurechlorids mit Harnstoff oder Harnstoffderivaten der Formel II erfolgt ebenfalls in den oben erwähnten Lösungsmitteln in einem weiten Temperaturintervall von -50°C bis $+100^\circ\text{C}$, insbesondere von -30°C bis $+50^\circ\text{C}$. Besonders bevorzugt ist hier der Temperaturbereich von -20°C bis $+30^\circ\text{C}$.

Es ist aber auch möglich, die Umsetzung von Harnstoff oder Harnstoffderivaten der Formel II mit Zuckersäurechloriden in Gegenwart von Pyridin oder anderen tertiären Basen, die den Halogenwasserstoff binden, wie beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin oder Dimethylaminopyridin durchzuführen.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch gegebenenfalls durch Zugabe einer Base, beispielsweise NaHCO_3 neutralisiert, hydrolysiert und aufgearbeitet.

Die Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Zuckerschutzgruppen erfolgt nach den üblichen, in der Literatur bekannten Verfahren. Eine Übersicht der gängigsten Abspaltungsreaktionen findet sich in T.W. Greene und P.G.M.

Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Inc., 1991).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I sind als Wirkstoffe, vor allem als Feuchthaltemittel, für kosmetische Anwendungen geeignet.

Kosmetische Präparate oder Zubereitungen enthalten die Verbindungen (I) im allgemeinen zu 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise zu 0,3-5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der kosmetischen Formulierung, neben den in der Kosmetik üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und gegebenenfalls üblichen kosmetischen Hilfsstoffen.

Von der Art des Trägers, Hilfsstoffes oder Verdünnungsmittel hängt es ab, ob das fertige, Zuckersäureureid-haltige Präparat eine Lösung, ein Öl, eine Creme, eine Salbe, eine Lotion, ein Gel oder ein Pulver ist. Derartige Zubereitungen können beispielsweise der Zeitschrift "Seifen, Öle, Fette, Wachse", 1955, Seite 147 sowie Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Band 2 (1991), Kapitel 4 entnommen werden.

Üblicherweise verwendete kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze in Betracht kommen, sind beispielsweise Emulgatoren, wie Fettalkoholethoxylate, Sorbitanfettsäureester oder Lanolinderivate, Verdickungsmittel, wie Carboxymethylcellulose oder vernetzte Polyacrylsäure, Konservierungsmittel und Parfüms.

Beispiele für kosmetische Öle sind pflanzliche Öle, wie Erdnußöl, Jojobaöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaamenöl, Kokosöl, Mandelöl, Traubenkernöl, Ricinusöl oder Mineralöle, synthetische Fettsäureester und Glyceride. Grundlage für Salben sind beispielsweise Vaseline, Lanolin, Eucerin oder Polyethylenglykole.

Grundlagen für Cremes können sowohl Emulgatoren vom Wasser- in-Öl-Typ, wie z.B. Wollfett, Sorbitanester und Monoglyceride als auch Öl-in-Wasser-Emulgatoren, wie Natriumseifen, Natriumsalze von Schwefelsäureestern einiger Fettalkohole oder Polysorbate sein.

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Zuckersäureureide sowie die Zuckersäureureide-enthaltenden kosmetischen Formulierungen näher erläutert.

Beispiel 1

25 N-Aminocarbonyl-2,3:4,6-di-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid

80 g (292 mmol) 2,3:4,6-Di-O-isopropyl-L-ketogulonsäure wurden in 500 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Bei -10 °C wurden 42.6 ml (584 mmol) Thionylchlorid innerhalb von 10 min. zugetropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 20 std. gerührt. Anschließend wurde auf -10 °C gekühlt und 17.5 g (292 mmol) Harnstoff zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 20 std. nachgerührt.

Danach wurde mit NaHCO₃ neutralisiert, zu 2 l H₂O gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 37.9 g (41 %)

Schmelzpunkt: 190 - 191°C

¹H-NMR (CDCl₃): 8.95 (1H, NH); 7.99, 5.87 (2H, NH₂); 4.58, 4.40, 4.23 (3H, H-3, H-4, H-5); 4.17 (2H, H-6); 1.58, 1.56, 1.42, 1.39 (12H, 4 x CH₃) ppm.

Beispiel 2

45 N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid

18.8 g (59.3 mmol) N-Aminocarbonyl-2,3:4,6-di-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid wurden in 1 l H₂O mit 10 g DOWEX 50Wx8 (H⁺) 30 min. bei 70°C gerührt. Anschließend wurde der Ionentauscher abfiltriert und das Filtrat durch Gefriertrocknung eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 14.9 g (91 %)

¹H-NMR (d₆-DMSO): 9.18 (1H, NH); 7.58, 7.47 (2H, NH₂); 4.85, 4.69 (2H, 2 x OH), 4.55, 4.20, 4.07, 4.12 (3H, H-3, H-4, H-5); 3.65 (2 x H-6); 1.47, 1.32 (6H, 2 x CH₃) ppm.

EP 0 876 812 A2

Beispiel 3

N-Aminocarbonyl-L-ketogulonsäureamid

- 5 2 g N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid wurden in 16 ml Trifluoressigsäure und 2 ml H₂O 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Toluol zugegeben und eingeeengt. Das nach mehrfachem Codestillieren erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (82%)

10

Kosmetische Zubereitungen

Beispiel 4

- 15 Zusammensetzung für fettfreies Sonnenschutz-Gel

20

25

30

35

40

Massengehalt (Gew.-%)	
0,40	Acrylat/C ₁₀ -C ₃₀ Alkylacrylat Crosspolymer
0,25	Hydroxyethyl Cellulose
8,00	Methoxyzimtsäure-octylester
1,00	4-Methylbenzyliden Campher —
0,50	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid
0,20	Dinatrium EDTA
ad 100	Wasser
5,00	Glycerin
0,15	Fragrance
0,30	Imidazolydinyl Harnstoff
0,25	Natrium Methylparaben
0,15	Natrium Propylparaben
5,00	PEG-25 PABA
0,10	Natriumhydroxyd

Beispiel 5

Zusammensetzung für Feuchtigkeitscreme

45

50

55

Massengehalt (Gew.-%)	
6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Oil
5,00	Isopropyl Palmitat
6,00	Mineralöl
5,00	Jojobaöl
5,00	Mandelöl
0,50	Tocopherolacetat

EP 0 876 812 A2

(fortgesetzt)

Massengehalt (Gew.-%)	
2,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid
0,60	Magnesiumstearat
2,00	PEG-45 / Dodecyl Glycol Copolymer
5,00	Glycerin
0,25	Methylparaben
0,15	Propylparaben
5,00	Imidazolydinyl Harnstoff
0,15	Fragrance
0,20	Dinatrium EDTA
ad 100	Wasser

Beispiel 6

Zusammensetzung für Nachtcreme ohne Konservierungsmittel

Massengehalt (Gew.-%)	
5,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
4,00	Isopropylpalmitat
4,00	Caprylsäure/Caprinsäure Triglycerid
3,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid
1,50	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
0,50	Magnesiumstearat
1,50	Dimethicon
4,00	1,2 Propylenglycol
4,00	Glycerin
8,00	611 Alkohol
ad 100	Wasser
2,00	Kollagen
0,15	Fragrance

Beispiel 7

Zusammensetzung für Antifaltencreme

Massengehalt (Gew.-%)	
6,00	PEG-7-Hydrogenated Castoröl
5,00	Isopropylpalmitat
10,00	Mineralöl

EP 0 876 812 A2

(fortgesetzt)

	Massengehalt (Gew.-%)	
5	3,00	Caprylsäure/Caprinsäure Triglycerid
	0,60	Magnesiumstearat
	1,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid
	1,50	Tocopherolacetat
10	2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
	0,05	Tocopherol
	0,20	Retinol
	ad 100	Wasser
15	0,30	Glycerin
	0,70	Magnesiumsulfat
	0,25	Methylparaben
20	0,15	Propylparaben
	0,20	Natriumascorbylmonophosphat
	0,10	α -Tocopherol
	0,10	Ascorbylpalmitat
25	0,15	Fragrance

Beispiel 8

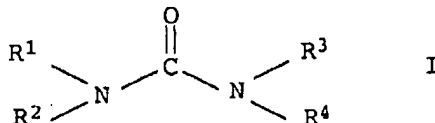
30 Zusammensetzung für Feuchtigkeits Tagescreme

	Massengehalt (Gew. -%)	
35	2,00	Cremophor A 6
	2,00	Cremophor A 25
	10,00	Mineralöl
40	3,00	Caprylsäure/Caprinsäure Triglycerid
	3,00	Isostearinsäure
	3,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketogulonsäureamid
45	1,50	Tocopherolacetat
	2,00	D-Panthenol USP
	0,05	Tocopherol
	0,20	Retinol
50	ad 100	Wasser
	0,30	Glycerin
	0,15	Dibromocyanobutan
55	0,20	Natriumascorbylmonophosphat
	0,10	α -Tocopherol
	0,10	Ascorbylpalmitat

Massengehalt (Gew. -%)	
0,15	Fragrance

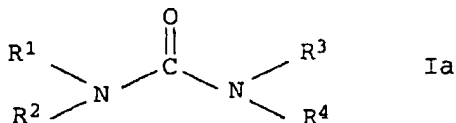
Patentansprüche

- ### 1. Verwendung von Zuckersäureureiden der allgemeinen Formel I.



in der die Variablen folgende Bedeutung haben:

- 20 R¹ ein Zuckersäurerest
- R² Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können,
- 25 R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder einen Zuckersäurerest,
- für kosmetische Zubereitungen.
- 30
2. Verwendung von Zuckersäureureiden nach Anspruch 1, in der die Hydroxylfunktionen der Zuckersäuren in geschützter oder ungeschützter Form vorliegen.
 3. Verwendung von Zuckersäureureiden nach den Ansprüchen 1 und 2 als Feuchthaltemittel.
- 35
4. Kosmetische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I sowie übliche kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe.
 5. Zuckersäureureide der Formel Ia,



in der

- | | | |
|----|---------------------------------|--|
| | R ¹ | für einen Zuckersäurerest aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Keto-gulonsäure steht, |
| 55 | R ² | Wasserstoff, C ₁ -C ₂₀ -Acyl-, C ₁ -C ₂₀ -Alkyl-, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl-, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkenyl-, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkylreste oder Aryl bedeutet, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können und |
| | R ³ , R ⁴ | unabhängig voneinander für Wasserstoff, C ₁ -C ₂₀ -Acyl-, C ₁ -C ₂₀ -Alkyl-, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl-, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkenyl-, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können |

6. Zuckersäureureide nach Anspruch 5, in der die Hydroxylfunktionen der Zuckersäuren in geschützter oder ungeschützter Form vorliegen.
7. Verfahren zur Herstellung von Zuckersäureureiden der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine aktivierte Zuckersäure gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären Base mit Harnstoff oder einem Harnstoffderivat der Formel II,



R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei letztgenannten Reste substituiert sein können, oder für einen Zuckersäurerest aus der Gruppe Ribonsäure, Arabonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Gulonsäure und Keto-gulonsäure stehen, umgesetzt.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 876 812 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
26.07.2000 Patentblatt 2000/30(51) Int. Cl.⁷: A61K 7/48, C07C 273/02,
C07H 7/033(43) Veröffentlichungstag A2:
11.11.1998 Patentblatt 1998/46

(21) Anmeldenummer: 98107385.1

(22) Anmeldetag: 23.04.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 06.05.1997 DE 19719006

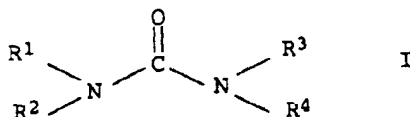
(71) Anmelder:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

- Wekel, Hans-Ulrich, Dr.
67158 Ellerstadt (DE)
- von dem Bussche-Hünnefeld, Linda, Dr.
68623 Lampertheim (DE)
- Streicher, Harald, Dr.
67069 Ludwigshafen (DE)
- Westenfelder, Horst
67435 Neustadt (DE)

(54) Zuckersäureureide enthaltende kosmetische Zubereitungen

(57) Verwendung von Zuckersäureureiden der all- zu deren Herstellung.
gemeinen Formel I,

in der die Variablen folgende Bedeutung haben:

R¹ ein ZuckersäurerestR² Wasserstoff, C₁-C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-,
C₂-C₁₀-Alkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-
C₁₀-Cycloalkylreste oder Aryl, wobei die drei
letzten genannten Reste substituiert sein kön-
nen,R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-
C₂₀-Acyl-, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-,
C₃-C₁₀-Cycloalkenyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkylre-
ste oder Aryl, wobei die drei letzten genannten
Reste substituiert sein können, oder einen
Zuckersäurerest,als Wirkstoff in der Kosmetik sowie Zuckersäureureide
enthaltende kosmetische Zubereitungen und Verfahren

EP 0 876 812 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 7385

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.8)
X	EP 0 107 846 A (WEBER GERHARD ET AL.) 9. Mai 1984 (1984-05-09) * das ganze Dokument *	1-6	A61K7/48 C07C273/02 C07H7/033
X	DE 195 36 733 A (HENKEL KGAA) 10. April 1997 (1997-04-10) * das ganze Dokument *	1,2,4-6	
Y	GB 1 589 224 A (EUGENE JOSEPH VAN SCOTT ET AL.) 7. Mai 1981 (1981-05-07) * Seite 1, Zeile 25 * * Seite 1, Zeile 30 - Zeile 32 * * Seite 1, Zeile 36 * * Anspruch 1 *	1-6	
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 005, no. 028 (C-044), 20. Februar 1981 (1981-02-20) & JP 55 153711 A (POLA CHEM IND INC), 29. November 1980 (1980-11-29) * Zusammenfassung *	1-6	
A	DE 27 03 185 A (HENKEL KGAA) 10. August 1978 (1978-08-10) * das ganze Dokument *	1-6	
A	DE 11 99 753 B (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) * das ganze Dokument *	7	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 2. Juni 2000	Prüfer Pell1 Wablat, B
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 7385

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

02-06-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0107846 A	09-05-1984	DE 3239317 A	26-04-1984
		AT 30114 T	15-10-1987
		DE 3373978 D	12-11-1987
		US 4703041 A	27-10-1987
DE 19536733 A	10-04-1997	KEINE	
GB 1589224 A	07-05-1981	AU 519802 B	24-12-1981
		AU 2858377 A	15-03-1979
		BE 858404 A	06-03-1978
		CA 1115211 A	29-12-1981
		CY 1245 A	29-06-1984
		DE 2740349 A	09-03-1978
		FR 2363326 A	31-03-1978
		FR 2422398 A	09-11-1979
		HK 46285 A	21-06-1985
		JP 1613451 C	15-08-1991
		JP 2031053 B	11-07-1990
		JP 53096329 A	23-08-1978
		KE 3401 A	08-06-1984
		MY 56685 A	31-12-1985
		PH 13782 A	26-09-1980
		PT 67007 A, B	01-10-1977
		SG 27584 G	04-01-1985
		US 4363815 A	14-12-1982
		ZA 7705363 A	26-07-1978
JP 55153711 A	29-11-1980	KEINE	
DE 2703185 A	10-08-1978	KEINE	
DE 1199753 B		KEINE	

EPO FORM P0461